

Этиотропное лечение инфекции, вызванной вирусами группы *herpes simplex*

Нагорный А. Е.

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», Киев

ЕТИОТРОПНЕ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ, ВИКЛИКАНОЇ ВІРУСАМИ ГРУПИ *HERPES SIMPLEX*

Нагорный О. Є.

Узагальнено останні дані щодо етіотропного лікуванню герпесвірусної інфекції. Захворюваність герпесвірусною інфекцією продовжує залишатися важливою проблемою. На цей час, елімінувати вірус із організму не є можливим, але антивірусні препарати можуть зменшити тривалість та прояви хвороби, а при постійному застосуванні - попередити її загострення.

ETIOLOGIC TREATMENT OF THE INFECTIONS CAUSED BY GROUP OF HERPES SIMPLEX VIRUSES

Nagorny A. Ye.

The latest data on the herpes virus infection treatment have been summarized. The incidence of herpes virus infection continues to be a significant problem. To date, there is no way to eliminate the virus from the organism, but the antiviral medications can reduce the disease's duration and severity and their prolonged applying can avert its exacerbation.

Введение. Необычайно широкое распространение герпетической инфекции, многообразие клинических форм ее проявления, латентный характер течения, периодически сочетающийся с рецидивами клинических проявлений, ее осложнения создают большие трудности в терапии герпес-вирусной инфекции человека. Особая актуальность герпетической инфекции (ГИ) связана с появлением больных СПИДом. Вирусы герпеса могут активировать геном вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), находящийся в стадии провируса, и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа. Поэтому ГИ является одной из СПИД-индикаторных инфекций.

Проникнув в нервную систему, вирус герпеса находится там в неактивном состоянии и реактивируется на фоне стресса, травмы или иных факторов. Согласно исследованиям, освободить организм от вируса не представляется возможным, однако антивирусные препараты могут снизить длительность и выраженность симптомов болезни, а при постоянном приеме - предупредить ее обострение. Разработка и применение новых противовирусных препаратов дает возможность сегодня и в обозримом будущем обоснованно говорить о том, что у

современной медицины имеются несомненно большие возможности (лекарственные средства) в терапии герпес-вирусной инфекции.

Создание лекарств антигерпетической направленности – выдающееся достижение как современной фундаментальной медицины, так и клиницистов. Это в основном определяется препаратами, относящимися к классу модифицированных нуклеозидов, а именно ациклическими пуриносодержащими нуклеозидами:

- ацикловир;
- валацикловир;
- фамцикловир.

Фамцикловир был среди первых антивирусных препаратов, разработка которых шла в направлении роста биодоступности и/или улучшения внутриклеточной фармакокинетики. По уровню фармакокинетики, фамцикловир представляет собой высокоэффективную, хорошо переносимую альтернативу обычно рекомендуемому ацикловиру. В настоящей публикации мы рассматриваем некоторые аспекты герпетической инфекции и ее терапии с использованием фамцикловира.

Патогенез и клинико-эпидемиологические особенности герпетической инфекции. Герпесвирусная (от греч. Herpes – ползучий) инфекция – одна из наиболее распространенных

и плохо контролируемых инфекций человека. Патогенез ГИ взаимосвязан с клиникой и эпидемиологией. Герпесвирусы пантропны, т. е. способны поражать практически все органы и системы организма-хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [1, 3].

Вирусы герпеса поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, способны длительно персистировать в организме, формируя нестерильный иммунитет. При герпесе, как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Сохраняющиеся в течение всей жизни, иногда в довольно высоких титрах, вирус-нейтрализующие антитела хотя и препятствуют распространению, но не предупреждают возникновения рецидивов [1, 3, 4, 7].

Изучение патогенеза вирусных инфекций, в том числе и герпеса, показало, что могут быть различные формы взаимодействия вируса с организмом-хозяином в зависимости от продолжительности пребывания возбудителя в последнем [1, 2, 5, 6, 15]:

- во-первых, в связи с непродолжительным присутствием вируса в организме, инфекционный процесс может протекать либо в острой (короткий инкубационный период с последующим развитием характерных симптомов), либо в иннаппарантной (бессимптомной) форме;

- второй тип взаимодействия обусловлен длительной персистенцией вируса в организме и проявляется тремя основными формами инфекции:

- 1) *латентной* (бессимптомная персистенция возбудителя, при которой нарушается полный цикл репродукции вируса и он находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур; считают, что может происходить репродукция зрелого вируса, с выделением его во внешнюю среду);

- 2) *хронической* (персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой заболевания в течение длительного времени);

- 3) *медленной*, которая характеризуется длительным (месяцы и годы) инкубационным периодом с последующим медленным прогрессирующим течением, с развитием тяжелых клинических симптомов и смерти больного.

При этом необходимо иметь в виду, что формы с кратковременным и длительным (персистен-

ция) пребыванием вируса в организме нередко связаны между собой – одна форма инфекции переходит в другую [1, 15].

Репродукция герпесвирусов в чувствительных клетках – сложный процесс, протекающий с участием многих вирионных, клеточных, вирус-индуцированных и вирус-модифицированных энзимов. На поверхности вириона представлены 11 белков, 10 из которых гликозилированы (*gB-gM*). Гликопротеины *gB*, *gD* и *gE* взаимодействуют с молекулами рецепторов на наружной мембране клеток-мишеней. После слияния вирусной и клеточной мембран в цитоплазму высвобождаются белки тегумента, содержащиеся между наружной вирусной оболочкой и капсидом:

- один из этих белков, *VHS*, подавляет трансляцию клеточных белков;

- другой, α -*TNF*, проникает в ядро и инициирует транскрипцию ранних (α) генов ВПГ.

Капсиды транспортируются к ядерным порам, где вирусная ДНК (вДНК) высвобождается из капсидов, проникает в ядро и замыкается в кольцо. Белки – продукты трансляции α -генов ВПГ – проникают обратно в ядро и индуцируют синтез белков β -генов (вирус-специфическая ДНК – полимеразы и тимидинкиназы, необходимые для биосинтеза ДНК ВПГ). На этой стадии хроматин деградирует и распределяется вдоль внутренней поверхности ядерной мембраны. Ядрышки распадаются: γ -цикл репликации приводит к синтезу структурных белков вирионов (играют важную роль в иммунопатогенезе ГИ) и образованию пустых капсидов, в которые упаковывается ДНК. Такие капсиды покрываются рецепторным белком. Вирусные гликопротеины и белки тегумента накапливаются в клетке и образуют «выпячивания» на клеточных мембранах. Капсиды, содержащие ДНК и дополнительные белки, прикрепляются к «выпячиваниям» и покрываются оболочкой. Сформировавшиеся вирионы аккумулируются в эндоплазматическом ретикулуме и транспортируются во внеклеточное пространство [3, 4, 6, 12].

Основными этапами развития ГИ являются: первичная инфекция кожи и слизистых, «колонизация» и острая инфекция ганглиев с последующим установлением латентности, когда только вирусная ДНК, находящаяся в ядрах нейронов, свидетельствует о наличии инфекции. По окончании острой фазы инфекции, свободный вирус простого герпеса (ВПГ) более не обнаруживается в чувствительном ганглии. Механизмы, определяющие переход из острой

фазы инфекции, когда вирус не удается обнаружить в гомогенатах ганглия, пока не выяснены. Этот переход параллелен развитию иммунных факторов: иммунная реакция хозяина уменьшает размножение вируса в коже, снимает сигнал, и клетки ганглия становятся непермиссивными – устанавливается латентная инфекция.

Первичное инфицирование ВПГ вызывает латентную инфекцию спинальных и церебральных ганглиев, куда вирус может попадать из входных ворот инфекции:

- эндоневрально;
- периневрально;
- интрааксонально;
- по шванновским клеткам.

Помимо нейрогенного пути распространения ГИ, большое значение имеет гематогенный путь ее распространения - в результате выраженного эритропизма ВПГ, вследствие которого происходит заражение новых клеток. Кроме того, ВПГ тесно взаимодействует с лейкоцитами и даже тромбоцитами; при этом наблюдаются грубые повреждения хромосом и большие скопления антигена ВПГ в лейкоцитах.

При опоясывающем герпесе (ОГ) инфицирование вирусом реализуется воздушно-капельным путем. Проникновение вируса осуществляется путем его прикрепления к рецепторам плазматической мембраны клетки хозяина. В результате слияния с мембраной клетки вируса ОГ, его оболочка и встроенные в нее белки становятся частью клеточной мембраны, а капсид, содержащий генетический материал, освобождается и проникает в цитоплазму, а затем перемещается в ядро. За минуту в клетку проникает около 3 тыс. вирусных частиц. Особенно прогностически неблагоприятным является угнетение клеточно-опосредованных иммунологических реакций, т. к. риск активизации ОГ существенно возрастает. Размножение вирусов простого и опоясывающего герпеса происходит в полиморфноядерных лейкоцитах и моноцитах. Связь с лейкоцитами обеспечивает вирусу защиту от факторов гуморального иммунитета и создает реальные предпосылки для последующей диссеминации [10, 14].

Клинические проявления ГИ отличаются значительным разнообразием; они зависят от:

- локализации патологического процесса и его распространенности;
- состояния иммунной системы больного;
- антигенного типа вируса;
- механизма заражения;
- способа и места пребывания возбудителя в

организме.

С учетом механизмов заражения, выделяют ГИ врожденную и приобретенную; последняя может быть первичной и вторичной (рецидивирующей). После первичного инфицирования все разновидности вируса герпеса способны «прятаться» в клетках хозяина месяцами, годами и даже десятилетиями.

Когда вирус повторно активизируется, его геном снова запускается, и вирус начинает реплицироваться, продуцируя вирусные протеины. Обострению заболевания способствуют различные факторы:

- ультрафиолетовое облучение при длительном пребывании на солнце;
- чрезмерное охлаждение;
- переутомление;
- менструация;
- стрессовые факторы и др.

Более тяжелое течение заболевания отмечается:

- после первичного инфицирования - когда отсутствуют специфические антитела к вирусу герпеса;
- у детей раннего возраста с незрелой иммунной системой;
- при иммунодефицитных состояниях различного генеза.

Известны различные клинические формы ГИ [11, 12]:

- поражение кожи различной локализации, слизистой оболочки рта, половых органов, глаз (до 60–65 % патологии роговицы связано с герпесвирусами);
- поражение центральной и периферической нервной системы;
- герпетические ОРЗ;
- висцеральные формы (пневмония, гепатит, энцефалит и др.).]

Кроме того, выделяют генерализованный герпес, ГИ новорожденных и ВИЧ-инфицированных. Широко распространены герпетические поражения кожи и слизистых оболочек (полости рта, конъюнктив, урогенитального тракта). Латентная ГИ активизируется чаще у лиц старше 35 лет, причем у этих больных клинические проявления более выраженные и продолжительные [15].

Поражения кожи и слизистых оболочек при первичном ВПГ могут быть различной локализации; чаще удается выделить:

- штаммы ВПГ-I – при поражении кожи лица, верхних конечностей;
- штаммы ВПГ-II – при генитальной локализации очагов, –

хотя прямой связи между антигенной специфичностью и локализацией очага поражения не обнаруживается.

После инкубационного периода (2-14 дней) появляется интоксикация, температура тела 39-40°C, слабость, головная боль, снижение аппетита. Типичные высыпания чаще локализуются в области красной каймы губ, периорально, в области крыльев носа, на кистях, в области ягодиц. При рецидивах ВПГ на коже отмечается ограниченный отек и гиперемия, на фоне которых появляются везикулы с прозрачным серозным содержимым. Позже везикулы вскрываются, и образуются мелкие эрозии, которые могут сливаться с формированием более обширного дефекта с полициклическим контуром. Экссудат пузырьков ссыхается и образуются корочки. Нередко отмечается регионарный лимфаденит. В период 7-10-го дня болезни корочки отпадают, эрозии эпителизируются. Часто перед появлением пузырьков больные отмечают так наз. симптомы-предвестники: субъективные ощущения боли, зуда и жжения в месте будущих высыпаний. Возможны продромальные явления (субфебрильная температура, головная боль, слабость). Рецидивы ВПГ возникают в холодное время года, после перенесенных гриппа и ОРЗ, обострения хронических заболеваний [12, 14].

Острый герпетический стоматит – довольно частая клиническая форма первичной ГИ; при этом могут быть проявления гингивита, глоссита, герпетической ангины. При первичной ГИ внезапно появляются единичные или множественные везикулы на любом участке слизистой оболочки ротоглотки. На слизистой щек, десен, языка, реже – на мягком и твердом нёбе возникают отёк и гиперемия, а через несколько часов появляются везикулы, которые вскрываются, и на их месте образуются мелкие эрозивные и язвенные дефекты. Беспокоит боль и жжение в месте высыпаний, саливация, отмечается регионарный лимфаденит. Клиническое выздоровление наступает через 2–3 недели. При первичной ГИ возможно сочетанное поражение кожи губ и слизистых полости рта, чаще – у детей.

Отдельную форму представляет рецидивирующий генитальный герпес (РГГ). Болезнь трудно поддается терапии, характеризуется хроническим течением, нарушением половой функции пациента, что нередко приводит к развитию неврастении. У женщин герпетические высыпания могут появляться на больших и малых половых губах, слизистой оболочке влагалища, шейки

матки, в промежности и анальной области; нередко поражается кожа ягодиц и бедер. Заболевание сопровождается [14]:

- появлением и развитием симптомов интоксикации (субфебрильная температура, общая слабость и недомогание);

- увеличением и болезненностью паховых лимфатических узлов (чаще – с одной стороны).

Для РГГ характерно раннее вскрытие везикул с образованием эрозивных поверхностей, сопровождающееся субъективной симптоматикой (боль, зуд, жжение в очаге). РГГ отличается тяжелым течением: часто рецидивирующие формы болезни встречаются у 50-75 % пациентов [12].

При **первичном лабиальном герпесе** в месте внедрения вируса появляется красное пятно, затем сгруппированные пузырьки с серозным (иногда гнойным) содержимым. Через 1-3 дня пузырьки вскрываются с образованием эрозий; возможны неглубокие язвы, после отторжения которых остаются нежные атрофические рубчики. Нередко процесс распространяется на обе губы, выражены воспалительные явления; площадь поражения бывает значительной и охватывает периоральную область. В таких случаях выздоровление наступает через 4 недели [15]. Высыпания не мигрируют и рецидивируют чаще на одних и тех же участках кожи и слизистых. При ГИ типичная пузырьковая сыпь чаще бывает на лице, слизистой полости рта, конъюнктиве и слизистых аногенитальной области [14].

Опоясывающий герпес. Эта разновидность ГИ, поражающей наиболее часто лиц в зрелом и пожилом возрасте. Инфекция носит латентный характер с локализацией в корешках дорсальных и тройничных ганглиев. Везикулярные высыпания локализуются чаще всего на туловище, а также лицевой части головы. Такие элементы содержат вирус в максимально высоком титре. Образовавшиеся на месте пузырьков корочки также содержат вирус. Болевой синдром в остром периоде, а также постгерпетические невралгии – наиболее частые проявления опоясывающего герпеса. В клинике ОГ серьезное значение имеет синдром постзosterной невралгии (ПЗН), патогенез которого остается нераскрытым. Раннее назначение противогерпетических препаратов на 30 % снижает риск развития синдрома ПЗН [7, 27].

Лабораторная диагностика. Диагноз ГИ подтверждается:

- с помощью классического вирусовыделения на чувствительных клеточных культурах;

- иммунофлюоресцентным и серологическим методами;

- с использованием современных молекулярно-биологических методов (ПЦР, ЛЦР, дот-гибридизация), что позволяет диагностировать всю группу герпесвирусов [10, 11].

Эффективность лечения генитального герпеса. Лечение больных рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ) представляет значительные трудности как из-за отсутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания, часто рецидивирующего течения [8, 9].

Критериями оценки эффективности лечения являются:

- уменьшение времени везикуляции;
- уменьшение времени эпителизации;
- уменьшение площади поражения;
- уменьшение/исчезновение общеинтоксикационного синдрома;
- увеличение продолжительности ремиссии в 1,5-2 раза и более;
- уменьшение частоты осложнений: ганглионит, менингит и др. (в случае опоясывающего герпеса).

Противовирусные препараты применяют нередко одновременно местно и парентерально (перорально) [14].

Механизм действия и фармакокинетика фамцикловира. Химическое название фамцикловира – диацетил-6-диокси-9-(4-гидрокси-3-гидроксиметилбут-1-ил) гуанин. Фамциклоvir – ациклический аналог гуанозина. Он не имеет антивирусной активности, пока не метаболизируется в пенциклоvir.

Фамциклоvir превращается в пенциклоvir в печени путем диацетилирования и оксигенирования. Концентрация пенцикловира в плазме крови растет в линейной зависимости от терапевтической дозы фамцикловира [36]. Пик концентрации в плазме наступает [20]:

- через 1 час после приема, если лекарство пьется натощак;
- через 2 часа – при полном желудке.

Исходное вещество не определяется в плазме крови или моче [20]. Пролечарство представляет собой форму пенцикловира для перорального приема, обладающего сходным с ацикловиром спектром противовирусной активности. Несмотря на схожесть механизма действия, пенциклоvir обеспечивает более высокую внутриклеточную концентрацию трифосфатов и может превышать таковую для ацикловиртрифосфата в 30 раз (рис.1).

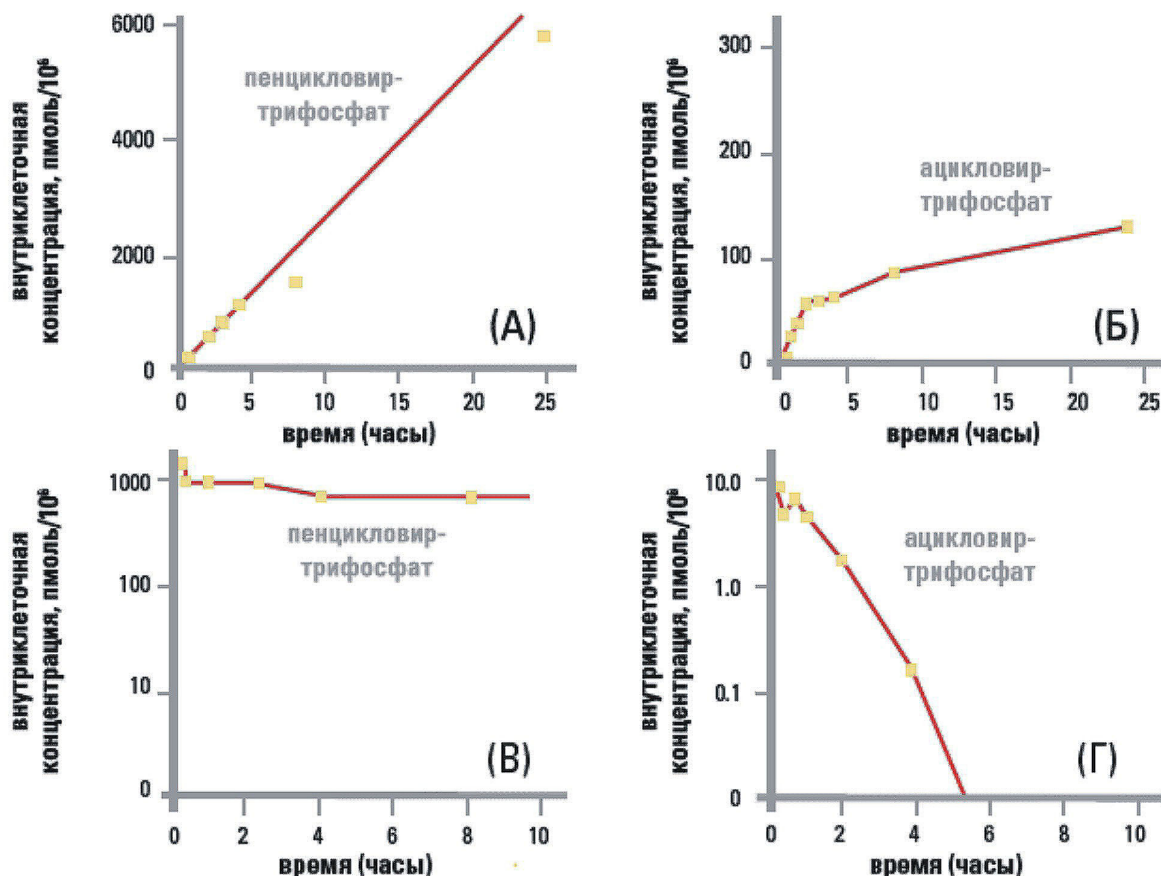


Рисунок 1. Внутриклеточная концентрация трифосфатов при приеме фамцикловира и ацикловира

В эксперименте на культуре клеток пенцикловира трифосфат продемонстрировал более продолжительный (10-20 часов), чем у ацикловира (0,7-1 час), период полужизни в клетках инфицированных вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) (табл. 1). Такой период высокой внутриклеточной концентрации трифосфата пенцикловира важен [21]:

- поскольку указывает на малую зависимость эффективности фамцикловира от его concentra-

ции в крови;

- потому что создаются условия, обеспечивающие непрерывное подавление синтеза ДНК и, следовательно, подавление репродукции вируса в пораженной клетке;

- потому что создаются условия, в результате которых резко снижается вероятность формирования штаммов вируса герпеса, резистентных к этому лекарству.

Таблица 1 - Фармакокинетика противовирусных препаратов

	Ацикловир	Валацикловир	Фамцикловир
Биодоступность (%)	10-20	54	77
Время полувыведения из плазмы (часы)	2-3	2-3	2-3
Уровень фосфорилирования*	Низкий	Низкий	Высокий
Время полувыведения из инфицированных клеток, часы**			
HSV-1	<1	<1	10
HSV-2	1	1	20
VZV	<1	<1	7-11
Экскреция	Ренальная	Ренальная	Ренальная

ПРИМЕЧАНИЕ: *Данные полученные in vitro в отдельных исследованиях.

**Оцененный in vitro как уровень соответствующих трифосфатных метаболитов.

Клиническое значение биодоступности и фармакокинетических профилей не известно.

Активация действия пенцикловира сходна с ацикловиром: он инициируется вирусной тимидинкиназой, следующей за клеточными киназами, и подавляет активность вирусной ДНК полимеразы. Важно отметить, что сродство вирусной тимидинкиназы к пенцикловиру очень высокое (так, для тимидинкиназы ВПГ-1 оно в 100 раз выше, чем сродство к ацикловиру). Это происходит путем конкурирования между диоксигуагозин трифосфатом и пенцикловира трифосфатом за связь с вирусной ДНК полимеразой и встраивание в ДНК цепочку. При внедрении в нее пенцикловира трифосфата дальнейший рост цепи ДНК останавливается.

Известно, что фамцикловир создает оптимальные возможности для биодоступности пенцикловира, достигающей 77 % при однократном оральном приеме пациентом 500 мг фамцикловира. Такой уровень абсолютной биодоступности достоверно выше, чем у других ациклических аналогов гуанозина – ацикловира и даже валацикловира (биодоступность ацикловира – до 20 %, валацикловира – 57 %) (табл.1). Пороговый уровень биодоступности (10-20 %) и краткосрочность терапевтических концентраций в инфицированных клетках (менее 1 часа) обуславливают необходимость назначения ацикловира 5 раз в день. Высокая биодоступность (AUC) фамцикловира позволяет принимать его по более удобной схеме, чем ацикловир. Фармакокине-

тика пенцикловира значимо не изменяется при многократном приеме фамцикловира, и признаки кумулирования препарата отсутствуют. Фамцикловир и пенцикловир не метаболизируются с вовлечением цитохрома-450, что дает возможность использовать их у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания и принимающих другие препараты [33].

Рассмотрим результаты плацебо-контролируемых исследований эффективности фамцикловира в профилактике рецидивов генитального герпеса, в первом из которых участвовало 375 женщин. Фамцикловир применяли перорально в дозировках 125 мг и 250 мг 1 и 2 раза в день и 500 мг однократно в день в течение 120 дней. Через 4 месяца лечения у 48 % пациентов в группе плацебо наблюдали вирусологически подтвержденный рецидив, а в группе, получавшей фамцикловир 250 мг дважды в день, рецидив был только у 10 % пациентов [22].

Другие группы клиницистов в 1998 г. опубликовали результаты плацебо-контролируемых исследований по лечению рецидивирующего генитального герпеса с помощью перорального применения фамцикловира. В исследовании участвовало 455 пациентов, у которых в 94 % случаев этот диагноз был подтвержден лабораторно. Средняя продолжительность заболевания составляла 7 лет, а за последние 2 года у 85 % пациентов было не менее 10 рецидивов

генитального герпеса. Лечение фамцикловиrom продолжали в течение 52 недель; были получены следующие результаты [23]:

- медиана срока до появления первого рецидива составила:

1) при приеме наименьшей дозы фамцикловира (125 мг) 3 раза в день – более 7 месяцев;

2) в случае дозы 250 мг 2 или 3 раза в день – 10 месяцев;

в группе пациентов, получавших плацебо, этот временной период составил около 7 недель;

- достигнуто увеличение (не менее чем в 3 раза) группы лиц, не имевших рецидивов генитального герпеса в течение 6 месяцев; это наблюдалось

1) в группе больных, леченных по схемам – 125 мг 3 раза в день и 250 мг 2 раза в день, – у 70-72 % больных;

2) в группе больных, получавших препарат по схеме – 250 мг 3 раза в день, – у более 80 %;

- медиана количества рецидивов, отмеченных больными в течение года, составляла:

1) в группе лиц, получавших фамцикло-
вир, – 1-1,8;

2) в группе лиц, получавших плацебо, – 5,1;

медиана количества рецидивов, подтвержденных врачами в этих группах, составляла 1 и 4,4, соответственно.

- в ходе применения фамцикловира в режиме двойного слепого исследования (12 месяцев)

была установлена хорошая переносимость этого препарата, а спектр побочных эффектов был сходен с таковым в группе получавших плацебо.

Оценку эффективности фамцикловира в контролируемых исследованиях осуществляли при лечении иммунокомпетентных пациентов с диагнозом рецидивирующего генитального герпеса (не менее 6 эпизодов). Общее число пациентов превышало 1000, лечение фамцикловиrom начинали через 6 часов после начала появления первых симптомов рецидива генитального герпеса. Суточная доза препарата была 125 и 250 мг 2 раза в день, курс лечения – 5 дней. Вирус герпеса прекращал изолироваться:

- в группе плацебо – в среднем, через 3,4 дня;

- в группах, получавших препарат, этот период сокращался до 1,5 дня ($p < 0,0001$).

Естественно, что это – следствие антигерпетического действия фамцикловира, который в ходе перорального приема эффективно проникает в виде пенцикловира в очаги герпетических поражений [34].

Ряд исследователей провели изучение действия фамцикловира. Фамцикловир проявляет противовирусную активность к ВПГ-1, ВПГ-2 и вирусу варицелла зостер (ВВЗ). Основные клинические показания (табл. 2):

- лабиальный герпес;

- генитальный герпес;

- герпес зостер.

Таблица 2 - Применение фамцикловира при лечении герпес-вирусных инфекций

Клинические показания к назначению фамцикловира	Способ приема
Орофациальный герпес (ВПГ-1)	Эпизодическая терапия: 500 или 250 мг перорально 3 раза в сутки, 5 дней
	Профилактика после лазерной процедуры: 500 или 250 мг перорально 2 раза в сутки
ГГ (ВПГ-1 или ВПГ-2)	Начальная терапия: 250 мг перорально 3 раза в сутки, 10 дней
	Эпизодическая терапия: 125 мг перорально 2 раза в сутки, 5 дней
	Супрессивная терапия: 250 мг перорально 2 раза в сутки, до 1 года
	ВП Г-инфекция у ВИЧ-положительных пациентов: 500 мг перорально 2 раза в сутки, 8 недель или более
Опоясывающий герпес / постгерпетическая невралгия (ВВЗ)	Иммунокомпетентный: 500 или 750 мг перорально 3 раза в сутки, 7 дней
	Иммунокомпромитированный: 500 мг перорально 3 раза в сутки, 10 дней
Глазной опоясывающий герпес (ВВЗ)	500 мг перорально 3 раза в сутки, 7 дней

В проведенных исследованиях фамцикловир выявился эффективным противогерпетическим препаратом для перорального приема. Выбор этого препарата часто основан на наличии лекарства, толерантности к нему, осведомленности врача, согласии пациента и ценовой политике, а отнюдь не на эффективности и преимуществах фармакокинетики [31].

Фамцикловир назначали для лечения лабильного герпеса как эпизодически – для купирования рецидива, так и с профилактической целью. Двойное слепое, рандомизированное, дозозаварьюемое исследование продемонстрировало успешность применения 500 мг или 250 мг фамцикловира 3 раза в сутки 5-дневным курсом для купирования эпизодов УФО-индуцированного лабильного герпеса на ранней стадии [28]. Выявлено незначительное преимущество более высокой дозы. Применение фамцикловира по 500 мг или 250 мг 2 раза в сутки эффективно предупреждает обострения лабильного герпеса после лазерных процедур, нарушающих целостность кожи [33]. Выбор дозы зависит от частоты лабиального герпеса в анамнезе; при частых рецидивах рекомендуется максимальная доза. Чаще фамцикловир применяется для лечения первичных эпизодов ГГ или его рецидивов, в том числе для длительной супрессивной терапии. Фамцикловир назначают [24]:

- для лечения первичного герпеса – по 250 мг 3 раза в сутки 10-дневным курсом;
- для купирования рецидивов – по 125 мг 2 раза в сутки 5-дневным курсом.

Однодневное лечение эпизода генитального герпеса фамцикловиром в дозе 1000 мг, 2 раза – эффективно, хорошо переносится, удобно и улучшает стратегию ведения пациентов с рецидивирующим герпесом. [16].

В большом плацебо-контролируемом исследовании фамцикловир продемонстрировал высокую эффективность в купировании рецидивов ГГ [17]. Сравнительное исследование показало, что прием фамцикловира 2 раза в сутки так же эффективно купирует рецидив ГГ, как и прием ацикловира 5 раз в сутки [18]. Супрессивная терапия необходима при частых, тяжело протекающих или доставляющих эмоциональные переживания рецидивах. При частоте рецидивов более 6 раз в год фамцикловир в дозе 250 мг 2 раза в сутки на протяжении четырех месяцев непрерывного приема эффективно предотвращает обострения [13]; также отмечены в последующем:

- удлинение ремиссии до следующего обострения;
- уменьшение продолжительности рецидивов.

Антивирусная терапия фамцикловиром по 500 мг 2 раза в сутки в течение 8 месяцев позволила добиться заметного снижения симптомов простого герпеса (ПГ) у ВИЧ-инфицированных пациентов [26]. ПГ может передаваться при половом контакте, присутствуя на слизистых оболочках без какой-либо клинической симптоматики. Супрессивная терапия фамцикловиром дает возможность снизить частоту асимптомного присутствия вируса на слизистых оболочках [25]. Необходимы дальнейшие исследования по подавлению бессимптомной передачи ВПГ путем длительной супрессивной терапии фамцикловиром.

Постгерпетическая невралгия остается основной причиной постинфекционных осложнений у больных, перенесших герпес зостер. S. Tyring *et al* продемонстрировали высокую эффективность и безопасность фамцикловира в дозе 500 мг или 750 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней в мультицентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [32]. При назначении фамцикловира у пациентов быстрее регрессировала сыпь, а также наблюдалось сокращение сроков существования постгерпетической невралгии у лиц, старше 50 лет, в сравнении с теми, кто получал плацебо. S. Tyring *et al* провели сравнительное исследование фамцикловира и валацикловира и не обнаружили существенной разницы в сроках разрешения постгерпетической невралгии на фоне приема этих препаратов. Но фамцикловир назначался по более удобной для пациентов схеме [31]. В группе иммунокомпрометированных больных, страдавших герпесом зостер, фамцикловир в дозе 500 мг 3 раза в сутки 10-дневным курсом также показал высокую эффективность и безопасность [37].

Доказанная эффективность фамцикловира в терапии неосложненного герпеса зостер как у иммуносостоятельных, так и у иммунокомпрометированных пациентов послужила основанием для его применения в лечении офтальмологического герпеса зостер. В отдельном исследовании была выявлена эффективность и безопасность приема 500 мг фамцикловира 3 раза в сутки, сходные с таковыми при приеме 800 мг ацикловира 5 раз в сутки, при купировании офтальмологического зостера, а также более удобная схема приема у фамцикловира [33].

Клиническая эффективность лечения опоясывающего герпеса. Фамцикловир зарекомендовал себя как безопасный, высокоэффективный, хорошо переносимый противовирусный препарат для лечения *Herpes zoster*. В контролируемых клинических исследованиях лечения герпетической зостер-вирусной инфекции участвовало около 1000 иммунокомпетентных взрослых пациентов; эта группа включала более 50 % мужчин и женщин старше 50 лет. Пациенты получали фамцикловир перорально в различных дозах 3 раза в день в течение 7 дней. Лечение начинали в пределах 72-часового периода появления везикулярных высыпаний. Лечение фамцикловиром в разовой дозе 250 мг 3 раза в день было значительно более эффективным, чем в группе пациентов, получавших плацебо; это четко проявилось в сокращении:

- периода изоляции вируса из везикул и корочек;
- сроков исчезновения корочкосодеждающих элементов;
- сроков полного заживления герпетических повреждений.

Фамцикловир в дозе 250 мг 3 раза в день значительно, по сравнению с плацебо, снижал выраженность болей в острой фазе инфекционного процесса (это так наз. острые боли). Такой эффект фамцикловира распространяется на группу пациентов с обширными поражениями – более 50 герпес-зостерных элементов. Имело место значительное снижение выраженности болевых ощущений в течение острого периода. Постгерпетическая невралгия – болевые проявления после острого периода – на протяжении последующих 5 месяцев вследствие лечения фамцикловиром была значительно менее выражена по сравнению с группой, получавшей плацебо [27]. В другом клиническом исследовании фамцикловир сравнивали с ацикловиром. Лечение начиналось в ранней фазе острого периода (72 часа). Пациенты получали фамцикловир в различных дозах, в том числе в дозе 250 мг 3 раза в день. Эффективность такой схемы была вполне сравнима с эффективностью ацикловира, который пациенты получали в массивных дозировках 800 мг 5 раз в день. Это выразилось в одинаковом количестве дней, в течение которых имело место заживление герпетических элементов, полное отпадение корочек, отсутствие новых пузырьковообразных высыпаний.

В 1998 г. Энгель приведен сравнительный анализ опубликованных результатов клинических исследований терапии генитального герпеса с помощью фамцикловира, ацикловира и валацикловира. Лечение фамцикловиром обуславливает максимальный процент пациентов, у которых отсутствуют рецидивы в течение года – 72 % (у пациентов, получавших ацикловир и валацикловир, этот показатель составил 40-49 %). Медиана времени появления первого рецидива составила [19]:

- в группе получавших фамцикловир – 336 дней;

- в группе получавших ацикловир – 250 дней.

Применение фамцикловира во всех дозировках способствовало более быстрому прекращению болевых явлений, по сравнению с группой пациентов, получавших ацикловир. Клиницисты констатировали, что терапия фамцикловиром приводит к исчезновению болевых явлений (острых болей и постгерпетической невралгии) в 1,4–1,8 раза быстрее, чем в группе пациентов, получавших ацикловир.

Заключение. Значимость фамцикловира в лечении герпес-вирусных инфекций постоянно возрастает. Высокая биодоступность фамцикловира и длительный период полужизни внутри инфицированных клеток означает, что больше активного вещества на более продолжительный период времени будет находиться в месте действия. Фамцикловир – единственный противовирусный препарат, доказано уменьшающий длительность постгерпетической невралгии, обеспечивающий более быстрое разрешение симптомов у пациентов с генитальным герпесом. Фамцикловир демонстрирует безопасность, высокую эффективность и хорошую переносимость в противовирусной терапии. Его уникальный фармакокинетический профиль позволяет назначать его по удобным для пациента схемам, что повышает комплаентность лечения, способствуя более оптимистичному отношению больного к приему лекарства и тем самым улучшая прогноз терапии.

Применяемые схемы лечения герпесвирусной инфекцией фамцикловиром, реализуемые в описанных контролируемых клинических исследованиях, являются, по-видимому, оптимальными и могут быть рекомендованы и нашим клиницистам, уже имеющим определенный опыт клинического применения фамцикловира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский.И. Ф. Герпес / И. Ф. Баринский. - М.: Медицина, 1996. - 206 с.
2. Исаков В. А. Современные методы лечения герпетической инфекции / В. А. Исаков // Terra Medica. - 1997. - № 3. - С. 2-6.
3. Исаков В. А. Патогенез и лабораторная диагностика герпеса: Руковод. для врачей / В. А. Исаков, В. В. Борисова, Д. В. Исаков. - СПб.: Лань, 1998. - 205 с.
4. Исаков В. А. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза: Руковод. для врачей / В. А. Исаков. - СПб.: Лань, 1999. - 150 с.
5. Исаков В.А. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руковод. для врачей / В. А. Исаков, С. А. Сельков, Л.К. Мошетьева, Г.М. Чернакова. - СПб.: М., 2004.- 168 с.
6. Мавров Г.И. Этиопатогенез, клиника и лечение генитального герпеса / Г.И. Мавров
7. Мавров Г.И. Сучасні аспекти етіопатогенезу, діагностики, клініки та лікування в дерматовенерології і косметології / Г.И. Мавров, Г.П. Чинов // Збірник науково-практичних робіт. - Донецьк, 2003. - С. 74-75.
8. Мавров Г.И. Лечение генитального герпеса с применением новых лекарственных средств. Бесплодие супружеской пары / Г.И. Мавров // Тез. науч.-практ. конф. МЗ Украины. - Хмельницкий, 2005. - С. 12-13.
9. Мавров Г.И. Иммуномодулирующая и противовирусная терапия герпетических поражений кожи и слизистых / Г.И. Мавров // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н.А. Торсуева. - 1995. - № 1-2 (10). - С. 216-217.
10. Мавров Г.И. Терапия инфекции, вызванной Herpes simplex, сочетанным применением новых противовирусных и иммуномодулирующих средств/ Г.И. Мавров, А.Е Нагорный // Український журнал дерматології, венерології, косметології (Київ). - 2005. - № 3 (18). - С. 215.
11. Мавров І.І. Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології / І. І. Мавров. - К., 2007. - 344 с.
12. Мавров И.И. Половые болезни / И. И. Мавров. - Харьков : Факт, 2002. - С. 497-523.
13. Мавров И.И. Герпесвирусная инфекция: клинические формы, патогенез, лечение: Руковод. для врачей / И. И. Мавров. - Харьков : Факт, 1998. - 80 с.
14. Масюкова С.А. Фамцикловир в лечении герпетических инфекций / С.А. Масюкова, Е.В. Владимировна // Рос. мед. журн. (Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт МЗ РФ). - 2001. - Т. 9, № 11. - С. 67-73.
15. Радионов В.Г. Герпесвирусные заболевания человека / В.Г. Радионов, О.А. Притуло, Ю. В. Андрашко. - Луганск : ООО «Элтон-2», 2004. - 95 с.
16. Самгин М. А. Простой герпес (дерматологические аспекты) / М. А. Самгин, А. А. Халдин. - М. : МЕДпресс-информ, 2002. - 160 с.
17. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F.Y. Aoki, S. Tying, F. Diaz-Mitoma, G. Gross, J. Gao, K. Hamed // Clin. Infec. Dis. - 2006. - Vol. 42, No 1. - P. 8-13.
18. Barlett B.L. Famciclovir treatment options for patients with frequent outbreaks of recurrent genital herpes: The RELIEF trial / B.L. Barlett, S.K. Tying, K. Fife // J. Clinical Virology. - 2008. - Vol. 43. -P. 190-195.
19. Famciclovir vs. acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-group, randomized, double-blind clinical trial / O. Chosidow, Y. Drouault, F. Leconte-Veyriac, M. Aymard, J. P. Ortonne, F. Pouget // Br. J. Dermatol. - 2001. -Vol. 144, No 4. - P. 818-824.
20. Engel J.P. Long-term suppression of genital herpes / J.P. Engel // Editorial JAMA. - 1998. - Vol. 280. - P. 928-929.
21. Kleymann G. Agents and strategies in development for improved management of herpes simplex virus infection and disease. Expert. Opin. Investig. / G. Kleymann // Drugs. - 2005. - Vol. 14, No 2. - P. 135-161.
22. Lin P. Changing Paradigms in Dermatology: Antivirals in Dermatology / P. Lin, G. Torres, S. K. Tying // Clin. Dermatol. - 2003. - Vol. 21. - P. 426-446.
23. Mertz G.J. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial / G. J. Mertz // Arch. Intern. Med. - 1997. - Vol. 10, No 157. - P. 343-349.
24. Remington M. Minimizing recurrences of genital herpes a role of suppressive therapy / M. Remington // JAAPA. - 2004. - Vol. 17. - P.19-24.
25. Sacks S.L. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A

- randomized, double-blind multicenter trial. Canadian Famciclovir Study Group./ S.L. Sacks, F.Y. Aoki, F. Diaz-Mitoma, J. Sellors, S.D. Shafran // JAMA. - 1996. - Vol. 276. - P. 44-49.
26. *Sacks S.L.* Clinic-initiated, twice-daily oral famciclovir for treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, controlled trial / ./. S.L. Sacks, F.Y. Aoki, A.Y. Martel, S.D. Shafran, M. Lassonde // Clin. Infect. Dis. - 2005. - Vol. 41, No 15. - P. 1341-1347.
27. *Schacker T.* Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: a double-blind, placebo-controlled trial / T. Schacker, H. Hu, D. M. Koelle *et al* // J. Infect. Dis. - 1998. - Vol. 179. - P. 303-310.
28. *Schmader K.* Herpes zoster in older adults / K. Schmader // Clin. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 32. - P. 1481-1486.
29. *Spruance S.L.* Treatment of Herpes Simplex Labials/ S. L. Spruance, J. D. Kriesel // Herpes. - 2002. - Vol. 9, No 3. - P. 64 -69.
30. *Spruance S.L.*, Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials / S. L. Spruance, R. Nett, T. Marbury, R. Wolff, J. Johnson, T. Spaulding // Antimicrob. Agents Chemother. - 2002. -Vol. 46. - P. 2238-2243.
31. *Spruance S.* Singledose, patient-initiated famciclovir: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis / S. Spruance, N. Bodsworth, H. Resnick *et al* // J. Am. Acad. Dermatol. - 2006. - Vol. 55. - P. 47-53.
32. *Tyring S.K.* Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: the combined data from two randomized controlled trials / S. K. Tyring, F. Diaz-Mitoma //
33. *Shafran S.D. et al.* Famciclovir for treatment of recurrent genital herpes // J. .Cutan. Med. Surg. - 2003. - Vol. 7, No 6. - P. 449-454.
34. *Tyring S.K.* A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valaciclovir International Study Group./ S. K. Tyring, J. M. Douglas, L. Corey *et al* // Arch. Dermatol. - 1998. -Vol. 134. - P. 185-191.
35. *Simpson D.* Famciclovir: A Review of its Use in Herpes Zoster and Genital and Orolabial Herpes / D. Simpson, K. Lyseng-Williamson // Drugs. - 2006. - Vol. 66, No 18. - P. 2397-2416.
36. *Wald A.* Oral shedding of herpes simplex virus type 2 / A. Wald, M. Ericsson, E. Krantz, S. Selkes, L. Corey // Sex. Transm. Infect. - 2004. - Vol. 80. - P. 272-276.
37. *Vere Hodge R.A.* Famciclovir and penciclovir: the mode of action of famciclovir including its conversion to penciclovir / R.A. Vere Hodge // Antivir. Chem. Chemother. - 1993. - Vol. 4. - P. 67-84.